

血必净对兔急性肺损伤的早期保护作用及其机制研究

贺慧博 郝建 杨炜

【摘要】目的 探讨血必净对爆炸致兔急性肺损伤(ALI)的早期保护作用及其机制。**方法** 将40只家兔随机分为血必净低剂量(L)组、高剂量(H)组、地塞米松(D)组、氯化钠溶液对照(N)组及ALI模型(A)组,每组8只。除了N组外其他组均建立ALI模型。L、H组分别给予血必净10、20ml/kg;D组给予0.5ml/kg地塞米松;N、A组给予10ml/kg氯化钠注射液;各组于给药后24h采集血液及肺组织标本。采用ELISA法测定血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10的含量,采用Western blot法和RT-PCR法测定肺组织核转录因子- κ B(NF- κ B)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的蛋白及mRNA表达水平,测定肺湿干重比(W/D),并在光镜下观察肺组织病理变化。**结果** A组MMP-9、NF- κ B的表达水平、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10含量以及W/D均比N组高(均 $P<0.05$);经血必净治疗后,L、H组MMP-9、NF- κ B的表达水平、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6含量以及W/D均比A组低(均 $P<0.05$),IL-10表达量比A组高($P<0.05$),其中均以H组改变最显著(均 $P<0.05$);肺病理切片显示血必净治疗后肺组织损伤明显减轻。**结论** 血必净可抑制爆炸致ALI早期炎性介质的生成和释放,减轻组织病理损害,从而起到保护作用。

【关键词】 急性炎症反应 血必净 急性肺损伤 爆炸

Protective effect of Xuebijing on acute lung injury in rabbits HE Huibo, HAO Jian, YANG Wei. Department of General Medicine, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

【Abstract】Objective To investigate the effect and mechanism of Xuebijing(XBJ) on the acute lung injury(ALI) induced by explosion in rabbits. **Methods** Forty rabbits were randomly divided into 5 groups with 8 animals in each group. The acute lung injury was induced by explosion; 20ml/kg Xuebijing (group H), 10ml/kg Xuebijing (group L), 0.5mg/kg dexamethasone(group D) and normal saline (group N) were given by intravenous injection, respectively; no treatment was given for rabbits in group A. Blood and lung tissue samples were obtained 24 h after model induced. The expression of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6 and IL-10 in serum was determined by ELISA. The expression of NF- κ B and MMP-9 in lung tissue was determined by Western blot and RT-PCR. Also the lung W/D was measured, and pulmonary pathological tissue scores were examined by HE stain. **Results** The expressions of MMP-9, NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, and W/D in group A were higher than those in group N (all $P<0.05$). The expression of MMP-9, NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-6, and W/D in groups H and L were lower than those in group A (all $P<0.05$); and the expression of IL-10 was higher than that in group A ($P<0.05$), and the changes were most markedly in group H. Compared to groups A and N, the degree of lung tissue injury was significantly attenuated in groups H, L and D. **Conclusion** Xuebijing has good protective effects in rabbits with ALI, which may be associated with its inhibitive effect on inflammation.

【Key words】 Acute inflammatory reaction Xuebijing Acute lung injury Explosion

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory disease syndrome, ARDS)是

同一疾病过程的两个阶段,是指由各种肺内、肺外因素导致的急性弥漫性肺损伤和进而发展的急性呼吸衰竭,是临床常见危重症,病死率高达30%~50%^[1]。ALI的发病本质是各种肺内、肺外致病因素引起肺部炎症细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等)反应,大量炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1等)在肺中激活、聚集,异常升高的细胞因子与过度激活的免疫细胞、中性粒细胞、巨噬细胞之间形成正反馈机制,最终造成肺组织中炎症反应失控,肺毛细血管内皮细胞以及肺泡上皮

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.17.2019-2989

基金项目:南京军区医药卫生科研基金(14ZD41)

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)全科医学科(贺慧博、杨炜);杭州128医院(安徽医科大学解放军杭州临床学院)心肺康复科(郝建)

通信作者:郝建, E-mail: jianhao105@163.com

细胞弥漫性损伤,大量渗出液聚集使气道阻塞,临床表现为急性非心源性肺水肿和顽固性低氧血症($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$)^[2-3]。爆炸伤是 ALI 的常见致病因素,无论是战争,还是生活、生产过程中,爆炸事故频发。爆炸产生的冲击波、高温、有毒有害气体等因素极易造成肺实质、肺间质的损伤,进而引起多种炎症细胞的反应、炎性介质释放、血管通透性改变等,最终造成 ALI。目前爆炸制备家兔急性肺损伤实验模型方法成熟,且能很好复制 ALI 状态^[4-5]。血必净是红花、丹参、赤芍、当归、川芎等提取物制成的中药复合制剂,主要成分是红花黄色素 A,临床主要用于因感染、烧伤、创伤等引起的局部或全身炎症反应及多器官功能衰竭综合征的早期治疗。研究表明,血必净能够有效地拮抗内毒素、抑制 TNF- α 、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、IL-1、IL-6、IL-8 等内源性炎性介质的过度释放,增强机体免疫,改善微循环等^[6]。本研究通过爆炸制备家兔急性肺损伤模型,探讨血必净对抑制 ALI 早期急性炎症反应的作用机制,为临床 ALI 的治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 药物、试剂与仪器 血必净注射液(10ml/支)购自天津红日药业;地塞米松磷酸钠注射液(5mg/支)购自山西晋新双鹤药业;ELISA 试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司;核转录因子 NF- κ B Western blot 试剂盒(148G3026)、基质金属蛋白酶(MMP-9)Western blot 试剂盒(217K2185)均购自美国 Sigma 公司;逆转录试剂盒(00145205)购自美国 Thermo 公司;Actin TA-09(150527)、山羊抗小鼠 IgG ZB2305(109145)、山羊抗兔 IgG ZB2301(109525)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;引物合成设备及 Trizol(14105)购自美国 Invitrogen 公司。

1.2 实验动物 普通清洁级家兔 40 只,雌雄各半,体重(2.25 ± 0.25)kg,购于安徽长临河医药科技有限公司,合格证号 scxk(皖)2006-002。

1.3 方法

1.3.1 分组 将 40 只家兔按随机数字表法分为血必净低剂量(L)组、高剂量(H)组、地塞米松(D)组、氯化钠注射液对照(N)组及 ALI 模型(A)组 5 组,每组 8 只。除了 N 组外其他组均进行 ALI 模型制备,造模成功后 L、H 组分别给予 10、20ml/kg 的血必净注射液;D 组给予 0.5ml/kg 地塞米松注射液(1mg/ml);N、A 组给予 10ml/kg 氯化钠注射液。各组于实验前禁食 12h,禁水 4h。

1.3.2 ALI 模型制备 依据相关文献,采用空中爆炸法制备 ALI 模型^[4-5]。将家兔胸部脱毛,双耳备皮、塞入棉

球,固定于支架,置于钢质保护箱(保护箱于家兔胸部位置有一开口,大小可调,控制实验时暴露部分仅为家兔胸部,其余身体部位均在箱体内)。将钢制保护箱放置于空中爆炸场并固定。爆炸装置为 35g 球形工业炸药,药心与家兔胸部中心点同一水平,水平距离 35cm,引爆装置为 8 号雷管。在距离炸药药心水平线 35cm 的另一侧安置空中压力传感器,用于监测点处压力时程曲线,爆炸程序由专业人员操作。爆炸后,立即对爆炸场内抽风排气,迅速转移实验样本于安全通风环境下,进行简单处理(清创缝合伤口,保持呼吸道通畅等),观察并记录其生命体征。造模成功后,各组家兔给予相应药物处理,24h 后,家兔麻醉、抽血、取材。本研究中涉及家兔相关处置均通过安徽医科大学伦理委员会批准。

1.3.3 检测指标

1.3.3.1 血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 含量测定 采用 ELISA 法。取家兔耳缘静脉血,常温 3 000r/min 离心 10min,取上清液于-80℃液氮罐保存。ELISA 法检测按说明书操作。

1.3.3.2 肺湿干重比(W/D) 麻醉后取右肺中叶肺组织 2.5g 左右,吸干表面杂质,称取湿重后,再置于 80℃烘箱 72h 至烘干,称取干重,计算比值。

1.3.3.3 肺组织 NF- κ B、MMP-9 蛋白表达水平测定 采用 Western blot 法。麻醉后取右肺上叶部分肺组织 100mg 左右,称重,剪碎,液氮研磨,加入 RIPA 细胞裂解液 1ml,12 000r/min 离心 10min,取上清液,即含有组织总蛋白,采用 Western blot 法进行测定,相关方法步骤严格参照说明书进行。

1.3.3.4 肺组织 NF- κ B、MMP-9 mRNA 表达水平测定 采用 RT-PCR 法。取右肺上叶肺组织样本,称重,剪碎,液氮研磨,加入 1ml Trizol 匀浆于 4℃、12 000r/min 离心 10min。采用 Trizol 法获取总 RNA,逆转录成 cDNA,再行荧光定量 PCR 反应。实验采用相对定量研究法进行分析,分析采取的指标为:2^{- $\Delta\Delta$ Ct}。实验使用的上游引物序列为:5'-TGGTCAGCTCCCTTCTCTGT-3',下游引物为:5'-TACCTCCAGCCTGCTTCTGT-3'。相关方法步骤严格参照说明书进行。

1.3.3.5 肺组织病理学观察 肺组织用 10%甲醛固定,石蜡包埋,切片 4~5 μ m 厚,HE 染色,光镜下观察其病理改变。并采用 Smith 肺损伤病理评分^[7]进行评价:没有损伤为 0 分;轻度损伤、间质水肿和局限性坏死、病变范围 <25% 为 1 分;中度损伤、广泛的肺脏细胞肿胀和坏死、或病变范围 25%~50% 为 2 分;严重损伤、有毛细血管内皮肿胀、细胞间隙增宽、大量炎性细胞浸润和肺脏

萎缩的坏死,或病变范围 51%~75%为 3 分;极严重的损伤、弥漫性血管损伤、出血和肺脏坏死,或病变范围 76%~100%为 4 分。累加每组家兔的分数,并计算出平均分,分值越高提示该组家兔炎症病变程度越重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组家兔血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 含量及肺 W/D 值比较 L、H、D、A 组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 W/D 值均比 N 组高(均 $P < 0.05$);L、H、D 组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 W/D 值均比 A 组低,其中 H 组降低最明显,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而 L、H、D 组 IL-10 含量均高于 A 组,其中 H 组升高明显,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 5 组家兔肺组织 NF- κ B、MMP-9 蛋白表达水平比较 肺组织 NF- κ B、MMP-9 蛋白表达水平以 A 组最高,而 L、D、H 组依次降低,H 组降低最显著,见图 1。

2.3 5 组家兔肺组织 NF- κ B、MMP-9 mRNA 表达水平的比较 L、H、D、A 组 NF- κ B、MMP-9 mRNA 的表达水平均比 N 组高(均 $P < 0.05$),L、H、D 组则均比 A 组低,其中以 H 组降低最明显,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 2、表 2。

2.4 5 组家兔肺组织病理变化 N 组未见明显改变,其余各组肉眼可见肺体积变大,表面散在瘀斑,部分组织切面可见红色实样变,伴有泡沫样渗出。光镜下见肺泡壁充血,间质水肿,肺泡腔相对狭窄,伴炎症细胞浸润,可见出血、渗出等。L、H、D 组较 A 组改变相对较轻,其炎症浸润等较少,且肺泡壁充血相对改善,其中以 H 组改善最明显,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3、图 3。

3 讨论

实验前,各组家兔呼吸、心率等生命体征均平稳,无烦躁不安、意识异常等情况。爆炸致伤后,各组家兔呼吸

浅快,活动后出现呼吸窘迫、点头呼吸等现象,口唇等皮肤黏膜相继出现发绀,口鼻分泌物增多,肺部听诊有明显湿啰音,甚至少数家兔出现短暂昏迷,提示出现呼吸功能不全。爆炸致伤后,肉眼可见家兔肺体积变大,表面散在瘀斑,部分组织切面可见红色实样变,切面可伴有泡沫样渗出。光镜下见肺泡壁充血,间质水肿,肺泡腔相对狭窄,伴炎症细胞浸润,可见出血、渗出等。爆炸损伤肺实质、肺间质,引起多种炎症细胞的反应、炎症介质释放、血管通透性改变,肺顺应性改变等,进而引起肺通气血流比例失调,出现呼吸困难等现象。L、D、H、A 组均出现以上现象,但以 H 组改变相对最轻。本实验显示,爆炸后各组家兔呼吸加快、呼吸困难、烦躁不安,口鼻分泌物增多,昏迷,肺部啰音等,W/D 比值明显升高,血气 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$,且肺病理学改变符合 ALI 病理变化标准,提示造模成功、有效^[8]。

ALI 发病机制复杂,肺或全身炎症反应失控被认为是 ALI /ARDS 的主要发病机制。爆炸伤后,炎症介质尤其是 TNF- α 、IL-1、IL-6 等“早期反应细胞因子”大量释放,从而诱发炎症级联反应。其中促炎细胞因子(主要包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等)和抗炎细胞因子(主要有 IL-4、IL-10、IL-1 受体拮抗剂等)失衡在发病过程中起重要作用^[9]。IL-1 β 在 ALI 发病中能诱导中性粒细胞和单核/巨噬细胞趋化,产生多种趋化因子如 IL-8、MCP-1 等,最终导致炎症浸润。而 TNF- α 能诱导白细胞迁移、粒细胞脱颗粒、肺内皮细胞活化、和毛细血管通透性增加,促进水肿液形成,影响肺泡气体交换,造成低氧血症等;此外,TNF- α 还与其他细胞因子形成作用网络促进 ALI 的发生、发展^[10]。而 IL-10 是一个以免疫抑制为主的多向免疫调节因子,其主要生物活性表现为直接抑制炎症细胞活化,可抑制 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF 等表达^[11]。实验结果显示,造模成功后,L、H、D、A 组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 表达均比 N 组高;A 组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达均高于 L、D、H 组;而 A 组 IL-10 的表达低于 L、D、H 组;其中均以 H 组变化最明显。提示 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 是 ALI 重要的促炎介质,

表 1 5 组家兔血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 含量及肺 W/D 值比较

组别	n	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	肺 W/D
L 组	8	58.54 \pm 3.77 ^{*Δ}	20.12 \pm 1.79 ^{*Δ}	31.85 \pm 2.02 ^{*Δ}	16.82 \pm 1.09 ^{*Δ}	5.32 \pm 0.18 ^{*Δ}
H 组	8	46.42 \pm 4.29 ^{*Δ▲}	15.32 \pm 1.44 ^{*Δ▲}	26.84 \pm 2.15 ^{*Δ▲}	24.69 \pm 1.45 ^{*Δ▲}	5.03 \pm 0.16 ^{*Δ▲}
D 组	8	50.36 \pm 4.01 ^{*Δ▲}	17.17 \pm 1.56 ^{*Δ▲}	29.12 \pm 2.11 ^{*Δ▲}	21.33 \pm 1.29 ^{*Δ▲}	5.14 \pm 0.19 ^{*Δ▲}
N 组	8	37.35 \pm 3.86	12.62 \pm 1.13	23.12 \pm 2.12	11.92 \pm 1.51	4.74 \pm 0.12
A 组	8	119.91 \pm 3.56 [*]	23.65 \pm 1.91 [*]	42.84 \pm 2.46 [*]	14.93 \pm 1.46 [*]	5.87 \pm 0.22 [*]

注:与 N 组比较,* $P < 0.05$;与 A 组比较, ^{Δ} $P < 0.05$;与 L 组比较,▲ $P < 0.05$;与 D 组比较,# $P < 0.05$

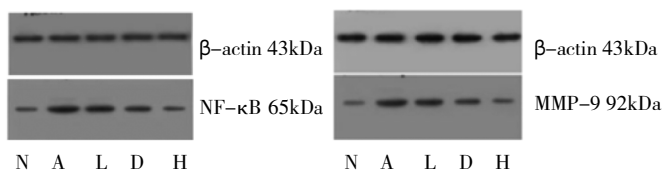


图 1 5 组家兔 NF-κB、MMP-9 蛋白表达电泳图

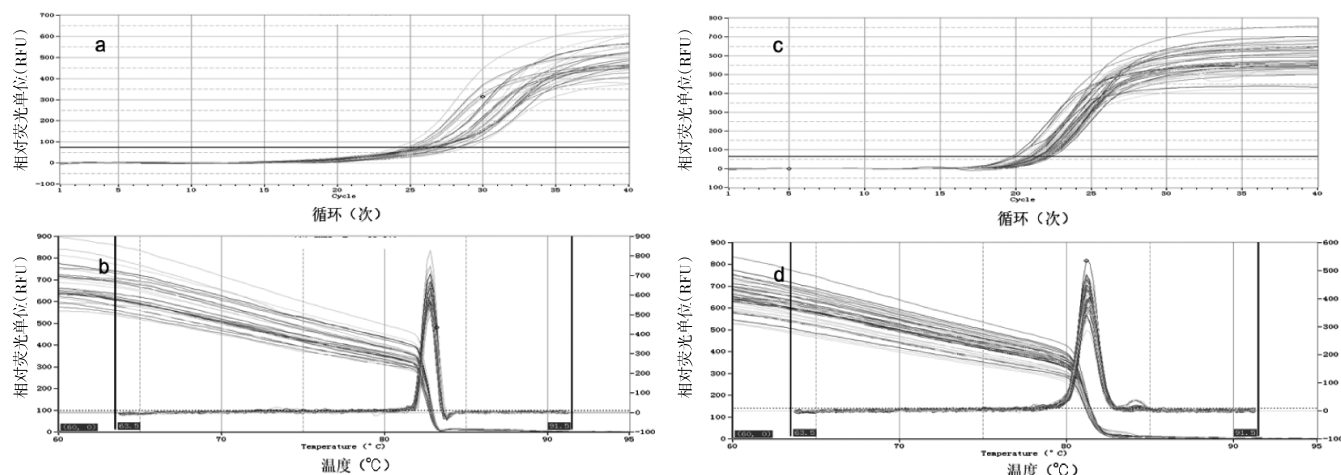


图 2 5 组家兔 NF-κB、MMP-9 mRNA 的扩增、熔解曲线(a: NF-κB mRNA 的扩增曲线; b: NF-κB mRNA 的熔解曲线; c: MMP-9 mRNA 的扩增曲线; d: MMP-9 mRNA 的熔解曲线)

表 2 5 组家兔肺组织 NF-κB、MMP-9 mRNA 表达水平的比较

组别	n	NF-κB mRNA 相对量	MMP-9 mRNA 相对量
L 组	8	1.764 ± 0.157 ^{*△}	1.745 ± 0.147 ^{*△}
H 组	8	1.419 ± 0.148 ^{*△▲#}	1.378 ± 0.121 ^{*△▲#}
D 组	8	1.578 ± 0.134 ^{*△▲}	1.568 ± 0.133 ^{*△▲}
N 组	8	1.015 ± 0.118	1.015 ± 0.134
A 组	8	2.323 ± 0.149 [*]	2.014 ± 0.151 [*]

注:与 N 组比较, **P*<0.05; 与 A 组比较, [△]*P*<0.05; 与 L 组比较, [▲]*P*<0.05; 与 D 组比较, [#]*P*<0.05

表 3 5 组家兔肺组织病理评分(分)

组别	n	病理评分
L 组	8	4.47 ± 1.49 ^{*△}
H 组	8	2.67 ± 1.26 ^{*△▲#}
D 组	8	3.55 ± 1.38 ^{*△▲}
N 组	8	0.44 ± 0.41
A 组	8	5.92 ± 1.32 [*]

注:与 N 组比较, **P*<0.05; 与 A 组比较, [△]*P*<0.05; 与 L 组比较, [▲]*P*<0.05; 与 D 组比较, [#]*P*<0.05

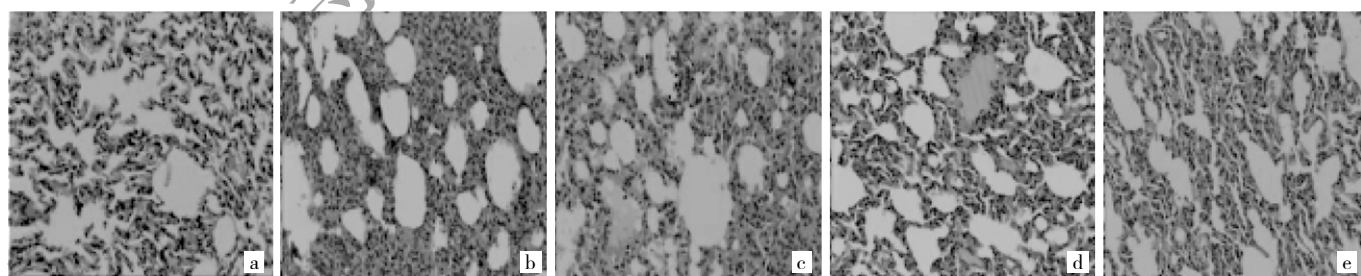


图 3 5 组家兔组织病理学结果(a: N 组; b: A 组; c: L 组; d: D 组; e: H 组; HE 染色, × 400)

化^[2], 基于以上观点 NF-κB 可能是失控炎症基因表达的调控点。本实验结果显示, 造模后 L、D、H 组较 A 组 NF-κB 表达量降低, 以 H 组变化最明显。因此推测血必净可能有抑制 NF-κB 表达、减轻炎症反应的作用。MMP-9 是 MMPs 家族中的一员, 研究表明, MMP-9 在

而 IL-10 在体内发挥着重要的抗炎作用, 且血必净、地塞米松对肺损伤都有保护作用, 但以 H 组最明显。

NF-κB 是参与调控机体多种免疫、炎症反应和应激的早期快反应基因表达的一种核蛋白因子。爆炸致伤家兔后, 激活 NF-κB, 核易位增加, 启动 TNF-α 等表达, 释放的 TNF-α 等与创伤一起进一步易化 NF-κB 的活

正常肺组织细胞中只产生极微量的 MMP-9, 一旦发生 ALI, MMP-9 表达量急剧上升^[3]。且 MMP-9 与肺损伤程度正相关^[4]。且 MMP-9 对多种促炎因子(TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 等) 发挥正反馈作用。因此有学者指出 MMP-9 是影响 ALI 发生、发展的重要机制之一, 抑制

MMP-9 的表达活性有望成为救治 ALI 的新途径。本实验结果同样提示,造模后 L、D、H 组 MMP-9 表达量均较 A 组有不同程度降低,且降低程度与病理改变趋势基本一致,且以 H 组变化最显著,与相关研究结果类似,即 MMP-9 可以一定程度提示肺损伤程度。

血必净是红花、丹参、赤芍、当归、川芎等提取物制成的中药复合制剂,主要有效成分为红花黄色素 A 等物质。研究表明血必净注射液对创伤、感染等导致的 ALI 模型有较好的功效,能有效拮抗内源性炎症介质的作用,抑制炎症因子的产生及作用^[6,15]。临床主要用于因感染、烧伤、创伤等引起的局部或全身炎症反应及引起的多器官功能衰竭综合征的早期治疗。本次实验结果显示,ALI 模型,L、D、H、A 组 MMP-9、NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 表达量及 W/D 均比 N 组高。经血必净治疗后,L、H 组 MMP-9、NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达量及 W/D 均比 A 组低,IL-10 表达量则均比 A 组高,其中均以 H 组改变最显著。且肺病理切片显示血必净治疗后肺组织损伤明显减轻。提示血必净注射液可以通过下调 MMP-9、NF- κ B 的激活,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 活性,增强 IL-10 活性,从而抑制炎症反应,抑制细胞早期急性炎症反应,阻断细胞因子级联反应,从而起到对家兔 ALI 的保护作用。

综上所述,爆炸致伤家兔可以成功复制 ALI 模型。血必净注射液可以通过下调 MMP-9、NF- κ B 的激活,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 活性,增强 IL-10 活性,抑制细胞早期急性炎症反应,从而发挥其对爆炸致家兔 ALI 的保护作用。

4 参考文献

- [1] Wang T. Basic and clinical research progress in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Infection International, 2018, 7(2):38-43. DOI:10.2478/ii-2018-0017.
- [2] Han S, Mallampalli RK. The Acute Respiratory Distress Syndrome: From Mechanism to Translation[J]. The Journal of Immunology, 2015, 194(3):855-860. DOI:10.4049/jimmunol.1402513.
- [3] 甄洁, 阎锡新, 陈炜, 等. 超大剂量与常规剂量地塞米松对急性肺损伤大鼠肺保护作用的对比研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014(12): 917-919. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.015.
- [4] 吴海燕, 黄劭栋, 唐婷玉, 等. 乌司他丁对水下爆炸所致急性肺损伤的保护作用[J]. 浙江医学, 2018, 40(9):929-932, 1028. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.9.2017-2762.
- [5] 范崇熙, 张志培, 程庆书, 等. 胸部爆震伤致兔急性呼吸窘迫综合征模型的建立及相关因素分析[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(4): 243-246. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.04.018.
- [6] 汪友平, 赖荣德, 梁子敬. 血必净对油酸诱导大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(15):4381-4385. DOI: 10.3877/cma.j.isan.1674-0785.2011.15.016.
- [7] Smith KM, Mrozek JD, Simonton SC, et al. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: Gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome[J]. Critical Care Medicine, 1997, 25(25):1888-1897. DOI:10.1097/00003246-199711000-00030.
- [8] 刘泽茹, 宋磊, 李丹. 急性肺损伤实验动物模型的特征和评价方法[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(6):1100-1102. DOI:1007-4287-2017.06-1100-93.
- [9] Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the Eye of the Cytokine Storm[J]. Microbiology and molecular biology reviews: MMBR, 2012, 76(1):16-32. DOI:10.1128/MMBR.05015-11.
- [10] Tang M, Tian Y, Li D, et al. TNF- α mediated increase of HIF-1 α inhibits VASP expression, which reduces alveolar-capillary barrier function during acute lung injury (ALI)[J]. PLoS One, 2014, 9(7):e102967. DOI:10.1371/journal.pone.0102967.
- [11] Nie L, Wu W, Lu Z, et al. CXCR3 may help regulate the inflammatory response in acute lung injury via a pathway modulated by IL-10 secreted by CD8⁺ CD122⁺ regulatory T cells[J]. Inflammation, 2016, 39(2): 1-8. DOI:10.1007/s10753-015-0276-0.
- [12] Jing W, Chunhua M, Shumin W. Effects of acteoside on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury via regulation of NF- κ B pathway in vivo and in vitro[J]. Toxicology & Applied Pharmacology, 2015, 285 (2):128-135. DOI:10.1016/j.taap.2015.04.004.
- [13] Petroni RC, Biselli PJ, Lima TM, et al. Impact of Time on Fluid Resuscitation with Hypertonic Saline (NaCl 7.5%) in Rats with LPS-Induced Acute Lung Injury[J]. Shock, 2015, 44(6): 609-615. DOI:10.3233/CH-141663.
- [14] Zheng M, Liu Y, Zou C, et al. Effect of MMP-2 and MMP-9 on acute lung injury induced by perfluoroisobutylene inhalation[J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2017, 30(5):323-327, 336. DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2017.05.001.
- [15] Wang Y, Ji M, Wang L, et al. Xuebijing injection improves the respiratory function in rabbits with oleic acid-induced acute lung injury by inhibiting IL-6 expression and promoting IL-10 expression at the protein and mRNA levels[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2014, 8(5):1593-1598. DOI:10.3892/etm.2014.1949.

(收稿日期:2018-12-02)

(本文编辑:俞骏文)